

IX.

Untersuchungen über Arsenverbindungen.

Von

Dr. Hugo Schulz,

Privatdocent der Pharmakologie zu Bonn.

I.

Die Dimethylarsinsäure (Kakodylsäure).

1. Literatur.

Während ich im chemischen Laboratorium zu Karlsruhe beschäftigt war, wurde mir dort Gelegenheit geboten, einige neu dargestellte, organische Arsenverbindungen hinsichtlich ihres toxischen Einflusses auf den thierischen Organismus zu prüfen. — Die bei diesen Untersuchungen erhaltenen Resultate, — sie werden weiter unten mitgetheilt werden, liessen es mir wünschenswerth erscheinen, auch die Kakodylsäure nochmals in Bezug auf ihre Wirkungsweise zu einigen Versuchen an Thieren in Anwendung zu ziehen.

Bekanntlich hat Bunsen zuerst in seinen Untersuchungen über die Kakodylreihe ¹⁾ die Mittheilung gemacht, dass die Kakodylsäure — Dimethylarsinsäure = $(\text{CH}_3)_2\text{AsO.OH}$ — nicht giftig sei. Er äussert sich darüber: „Die Kakodylsäure ist selbst in grösseren Dosen „nicht giftig. — Professor Kürschner hat dieselbe bei Versuchen benutzt, welche diese Thatsache ausser allen Zweifel setzen und meine „früheren Beobachtungen an Fröschen vollkommen bestätigen.²⁾

„6 Gran = 0,36 Grm. der Säure, einem Kaninchen in den „Magen gespritzt, brachten nicht das geringste Unwohlsein hervor.
„7 Gran — = 0,42 Grm. — in die Jugularvene gebracht, zeigten „sich bei denselben Thieren wirkungslos. — Selbst eine Dosis von

1) Annal. f. Chem. u. Pharm. XLVI. 1.

2) Die näheren Angaben B.'s über seine Versuche an Fröschen habe ich nicht finden können. Das einzige, von B. wie es scheint darüber Mitgetheilte steht in Poggendorff's Annal. XLII. S. 152, wo es heisst: Frösche, denen . . . bis zu 1 Gran beigebracht war, blieben mehrere Tage gesund und starben erst längere Zeit darauf.

„4 Gran — = 0,25 Grm. — in die Lunge gespritzt, brachte bei einem Kaninchen keine Vergiftungssymptome hervor“.

Dasselbe finden wir in „Memoire ¹⁾ sur l'acide cacodylique par M. Bunsen“, wo es heisst: „Sous le rapport toxicologique cette substance ne possède aucune qualité veneneuse. 8 Grammes ²⁾ dissous dans l'eau et injectés dans la veine jugulaire d'un lapin, ne produisirent pas la mort ni même aucun symptôme d'empoisonnement“.

Eine Nachprüfung dieser Angaben unternahmen Schmidt ³⁾ und Chomse in Dorpat. Die wichtigsten Punkte aus ihren Mittheilungen, die sich auf chemische und physiologische, mit der Kakodylsäure angestellte Reactionen erstrecken, sind kurz folgende:

„Die ⁴⁾ Kakodylsäure-Krystalle waren vollkommen farb- und geruchlos, in Wasser und Alkohol leicht löslich, die wässrige Lösung reagirte deutlich sauer. — Schwefelwasserstoff erzeugte in der wässrigen Lösung eine weisse, milchige Trübung, die durch Kochen nicht verändert wurde“.

„Die wässrige Lösung mit rothem Quecksilberoxyd gekocht, erlitt keine Veränderung, es trat keine Reduction des Quecksilberoxyds ein. — Die abfiltrirte Flüssigkeit blieb beim Erkalten klar und wurde durch Schwefelwasserstoff nicht verändert“.

„Mit phosphoriger Säure erwärmt zeigte sich in der wässrigen Lösung beim Erwärmen selbst nur undeutlich, beim Erkalten aber ein sehr stark wahrnehmbarer Kakodylgeruch unter gleichzeitiger Entwicklung von dicken (von Kakodyloxyd) weissen Dämpfen“.

„Die wässrige Lösung mit Salzsäure und Zinkspähnen in einen Gasentwicklungsapparat gebracht, dessen Leitungsrohr in eine Silberlösung tauchte, erzeugte in derselben nach kurzer Zeit eine braune, flockige Fällung, hervorgebracht durch die gleichzeitig im Ballon sich entwickelnden weissen, dicken, schweren Nebel“.

„Mit in Zersetzung begriffener thierischer Substanz zusammengebracht, entwickelte die Kakodylsäure nach wenigen Tagen einen deutlichen Kakodylgeruch“.

Die übrigen mitgetheilten chemischen Reactionen sind im Wesentlichen Identitätsreactionen, daher ich mich auf die eben angeführten beschränke. Dasselbe gilt allerdings auch für die Reactionen, die mit phosphoriger Säure sowie mit Zink und Salzsäure angestellt

1) Annal. d. Chim. et de Physique. S. III. T. VIII. p. 358.

2) Grans?

3) Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. VI. S. 122.

4) Ibid. S. 127 u. 128.

wurden, indessen glaubte ich dieselben dennoch weitläufiger mittheilen zu sollen, da Schmidt und Chomse sich bei ihren Thierversuchen hauptsächlich dieser beiden Methoden zum Nachweise von Kakodylsäure bedienten. — Weshalb übrigens in dem einen oben angeführten Falle Schwefelwasserstoff in der Lösung der Kakodylsäure eine Veränderung hervorgerufen hat, in dem anderen dagegen, wo die Säure vorher mit Quecksilberoxyd behandelt wurde, nicht, ist nicht recht klar. Der Unterschied in beiden Fällen, der nicht eintreten konnte, wenn beide Male dasselbe reine Präparat benutzt wurde, ist wahrscheinlich in der verschiedenen Art und Weise begründet, in der der Schwefelwasserstoff möglicher Weise zur Einwirkung kam, d. h. vielleicht im ersten Falle unter gleichzeitigem Erwärmen der Lösung, im zweiten dagegen nicht.

Wenden wir uns jetzt zu den von Schmidt und Chomse an Thieren angestellten Versuchen selbst.

„Einer¹⁾ jungen Katze, die seit 24 Stunden gehungert hatte, wurde 1 Grm. Kakodylsäure in Brodpillen eingegeben. Nach einer halben Stunde trat nach kurzem Würgen Erbrechen ein, wodurch fast alle eingegebenen Pillen, nur oberflächlich erweicht, wieder ausgeworfen wurden. — Nachdem das Erbrechen sich noch einige Male wiederholt hatte, wurden 4 Stunden nach dem letzten Erbrechen flüssige Fäces entleert“.

Das Thier kam, wie es scheint, mit dem Leben davon. „In dem $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Eingabe Erbrochenen entwickelte sich nach dem Erhitzen mit PO_3 beim Erkalten der Flüssigkeit ein deutlich wahrnehmbarer Kakodylgeruch. — In den $4\frac{1}{2}$ Stunden nach der Eingabe entleerten die flüssigen Fäces, liess sich durch dieselbe Reactionsmethode die Kakodylsäure nicht mit Sicherheit nachweisen.“

Beim zweiten Versuche wurde einer anderen jungen Katze, die seit 12 Stunden gefastet hatte, 1 Grm. Kakodylsäure in Wasser gelöst, durch ein elastisches Rohr in den Magen gespritzt. Auch in diesem Falle kam es zu mehrmaligem Erbrechen, ausserdem erfolgten zweimal flüssige Stühle. — Chemisch liess sich weder bei den $1\frac{3}{4}$ Stunden noch bei den 2 Stunden nach der Einführung der Kakodylsäure erbrochenen Massen Kakodyl nachweisen, dahingegen ergaben die Fäces, namentlich die zuletzt entleerten, sowie auch der gelassene Harn deutlichen Kakodylgeruch. — Auch dieses Thier ist am Leben geblieben.

Zu einem dritten Versuche wurde eine Stute benutzt. Dieselbe

1) a. a. O. S. 130 ff.

erhielt in die linke Vena jugularis 10 Grm. einer Lösung von Kakodylsäure, entsprechend einem Gramm der reinen Substanz injicirt. — „Die während 5 Stunden nach der Injection zweimal erfolgten „Mistentleerungen zeigten für sich keinen fremdartigen Geruch und „wurden daher nicht weiter untersucht“.

Die $\frac{1}{2}$ und $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection erhaltenen Harnmengen ergaben Kakodylreaction, ebenso Serum und Blutkuchen eines durch Venaesection gewonnenen Blutquantums.

Weiterhin erlag das Thier den Einwirkungen von Kakodyloxyd, denen es zum Studium dieser Verbindung an sich unterworfen wurde.

Die Folge dieser und der von Bunsen mitgetheilten Untersuchungen war naturgemäss die, dass die Kakodylsäure in den Handbüchern der organischen Chemie und der Toxikologie als nicht giftig angeführt wurde, wenngleich das Factum als solches immerhin Verwunderung erregte. — So sagt unter anderm Schlossberger¹⁾ von der Kakodylsäure: „Sie ist merkwürdiger Weise nicht giftig“. und wir finden hinsichtlich der Nichtgiftigkeit gleiche Angaben bei Gorup-Besañez²⁾ und Roscoe³⁾. Ebenso sagt Husemann⁴⁾ in seiner Toxikologie, dass die Kakodylsäure an sich nicht giftig sei.

Es schien demgemäss in dieser Säure ein Präparat geboten zu sein, welches die medicamentöse Einführung von Arsen in den menschlichen Körper weniger gefährvoll machen müsste. Wir verdanken in dieser Hinsicht angestellte und mitgetheilte Versuche namentlich v. Renz⁵⁾, der die Kakodylsäure auf die Anempfehlung von Jochheim hin bei einigen seiner Patienten in Anwendung zog. v. Renz berichtet im Ganzen über fünf Fälle, in denen er Kakodylsäure verordnete. — Drei derselben, zwei Frauen und ein junger Mann hatten, ehe sie die Kakodylsäure erhielten, schon längere Zeit hindurch Arsenpräparate genommen. Bei dem vierten Fall ist es zweifelhaft, ob Arsengewöhnung bereits vorhanden war, beim fünften ist die Nichtanwesenheit einer solchen constatirt.

Die beiden Frauen erhielten jede im Ganzen⁶⁾ je 64 Gran = 4,0 Grm., die drei anderen Patienten, sämmtlich männlichen Geschlechts

1) Lehrb. d. org. Chemie. 4. Aufl. S. 322.

2) Lehrb. d. org. Chemie. 1876. S. 97.

3) Lehrb. d. Chemie. 1871. S. 317.

4) Toxikologie. 1862. S. 821.

5) Deutsches Archiv f. klin. Med. I. S. 236 ff.

6) Leider ist bei keinem Falle angegeben, binnen wie langer Zeit die Kakodylsäure genommen wurde.

jeder im Ganzen je 80 Gran = 5,0 Grm. In allen fünf Fällen aber musste die Anwendung der Kakodylsäure sistirt werden, da sich bei dreien der Patienten Pulsbeschleunigung, Schlaflosigkeit, unangenehmes Aufstossen, Trockenheit des Mundes, Appetitmangel und bei Allen „eine eigenthümliche Gereiztheit“ einstellte. Dazu kam noch der für die Patienten wie für ihre Umgebung gleich widerwärtige Umstand, dass schon nach wenig Tagen die Kranken einen intensiven Geruch nach Kakodyl in ihrer Exspirationsluft verbreiteten, der die Wohnräume verpestete und sich allmählich auch den Excretionen der Kranken (Schweiss, Harn und besonders auch den Darmgasen [v. Renz]) mittheilte.

Wesentliche Erfolge sah v. Renz bei der Anwendung der Kakodylsäure übrigens nicht.

Meine Versuche mit Kakodylsäure waren bereits abgeschlossen, als ich erst in den Besitz einer Dissertation von Lebahn¹⁾ gelangte, die die Wirkung der Kakodylsäure zum Gegenstand hatte. — Das Resultat der Untersuchungen Lebahn's ist ein allen früheren Forschungen völlig entgegengesetztes und es ist zu bedauern, dass Lebahn's Arbeit so zu sagen völlig der Vergessenheit anheimgefallen ist, da anderenfalls die Angaben in den Lehrbüchern über die Nichtgiftigkeit der Kakodylsäure doch wohl weniger positiv wären hingestellt worden.

In Folgendem gebe ich eine kurze Uebersicht über die von Lebahn mitgetheilten Versuche und deren Resultate:

Ein²⁾ Kaninchen starb nachdem es in 18 Tagen zusammen 0,422 Grm. Kakodylsäure, theils subcutan, theils in Milch per os, einmal durch Injection in die linke Vena jugularis, erhalten hatte. Im Harn war während der Versuchsdauer zu verschiedenen Malen Arsen nachgewiesen worden, die Section nach dem Tode ergab Entzündung des Magens.

Ein zweites Kaninchen erhielt binnen 4 Tagen 0,22 Grm. Kakodylsäure, die in Milch gelöst dem Thiere zum Trinken vorgesetzt wurde. Der Tod trat am 5. Tage ein, bei der Section fanden sich im Magen in der Regio pylorica mehrere kleinere Eekchymosirungen, ausserdem ziemlich starke Injection des Dickdarms. Von drei anderen Kaninchen starb das erste, nachdem es in den zwei ersten Versuchstagen zusammen 0,416 Grm. Kakodylsäure erhalten hatte,

1) Ein Beitrag zur Kenntniss der Wirkung der Kakodylsäure. Diss. inaug. Rostock 1868.

2) Ibid. S. 7 ff.

am 20. Tage, das zweite nach einmaliger Gabe von 0,166 Grm. am 25., das dritte, welches in den zwei ersten Versuchstagen zusammen 0,583 Grm. bekommen hatte, am 18. Tage. Die Art der Application der Säure war in diesen drei Fällen die subcutane Einspritzung. — Bei dem ersten und dritten Thiere wurde Kakodylsäure resp. Arsen im Harn nachgewiesen, die an diesen beiden Thieren ausgeführte Section wies im Magen nichts Abnormes, dagegen in der Leber beginnende fettige Degeneration auf. — Das zweite von diesen drei Thieren kam nicht zur Section.

Gleich tödtlichen Ausgang hatten ferner zwei Fälle, in denen zwei Kaninchen je 0,5 resp. 0,75 Grm. Kakodylsäure durch das Maul in den Magen gespritzt wurden. Beide Thiere starben am folgenden Tage, die Section ergab in beiden Fällen nichts Wesentliches, jedoch wurde in der Leber des zweiten Thieres Arsen nachgewiesen.

Schliesslich stellte Lebahn noch einen vergleichenden Versuch an mit Kakodylsäure und arseniger Säure. Ein Kaninchen erhielt per os 0,25 Grm. Kakodylsäure (entsprechend 0,17 Grm. arseniger Säure), ein zweites 0,1 Grm. arseniger Säure theils subcutan, theils per os. Das erste dieser beiden Thiere starb am 5., das zweite schon am 4. Tage. — Die Innenwand des Magens beider Thiere zeigte grössere und kleinere Blutextravasate.

Aus diesen und einigen weiteren Versuchen, deren Mittheilung indess zu weit führen dürfte, zieht Lebahn den Schluss, dass die Vergiftung durch Kakodylsäure in ihrem Symptomencomplexe hinsichtlich der pathologischen Veränderungen der Arsenvergiftung überhaupt durchaus ähnlich sei. Er vermuthet, dass die Kakodylsäure im Organismus zerlegt werde und so das frei gewordene Arsen als solches zur Geltung komme.

Mit Rücksicht auf die Angaben von Schmidt und Chomse einerseits und die von v. Renz und Lebahn andererseits lassen schliesslich Nothnagel¹⁾ und Rossbach in ihrer Arzneimittellehre es unentschieden, wie die Kakodylsäure auf den thierischen Organismus einwirke.

2. Eigene Versuche mit Kakodylsäure und die bei denselben erhaltenen Resultate.

Anfänglich hatte ich beabsichtigt, mir die zu meinen Versuchen nöthige Kakodylsäure selbst darzustellen. Jedoch war die Ausbeute nur gering und hatten sowohl ich als auch Herr Pharmaceut La-

1) Handbuch d. Arzneimittellehre, 3. Aufl., S. 353.

coste, der mich bei der Darstellung der Kakodylsäure freundlichst unterstützte, so viel von den Kakodyldämpfen zu leiden, die den wieder und wieder zusammenschmelzenden Retörten entstiegen, dass ich mich nach einer anderen Bezugsquelle umsehen musste. — Anlangend übrigens die Einwirkung der Kakodyldämpfe auf Lacoste und mich, so stehe ich im Widerspruch mit Schmidt und Chomse. Beide ¹⁾ wollten keinerlei Symptome von Brustbeklemmung, Uebelkeit u. s. w. an sich verspürt haben, obwohl sie den Dämpfen oft längere Zeit hindurch ausgesetzt und einmal sogar durch Zufall genöthigt waren, eine grosse Quantität der Dämpfe einathmen zu müssen. In diesem letzteren Falle bekam nur einer von ihnen vorübergehend Kopfschmerz. — Allerdings zeigten sich bei einer Katze, die sie längere Zeit den Einwirkungen der Kakodyldämpfe aussetzten, neben Reizerscheinungen seitens der Nasen-Rachenschleimhaut Symptome von Benommenheit des Sensoriums. — Lacoste und ich hatten dahingegen fast jedesmal bei einem Darstellungsversuche unangenehme Brustbeklemmungen, die sich in einem Gefühle äusserten, als läge ein enger Gürtel um die Brust. — Einige Male traten bei mir selbst sehr deutliche Ohnmachtsanwandlungen auf und es blieben uns Beiden lästige Kopfschmerzen nicht erspart. Letztere waren übrigens, ebenso wie die sie begleitende Uebelkeit, bei uns Beiden merkwürdigerweise von kurzen Perioden völliger Euphorie unterbrochen. Die Pausen wurden im Laufe des Tages immer länger, jedoch erstreckte sich das allgemeine Unbehagen in einem Falle auf 2 Tage hinaus.

Thénard ²⁾ hat also ganz recht, wenn er über die Wirkung der Kakodyldämpfe auf sich bemerkt: „J'étais dans le même état „que si j'avais pris une forte médecine et quelque-fois j'éprouvais „des étourdissements.“ Doch dies nur nebenbei.

Ich bezog also ein Quantum Kakodylsäure von Trommsdorff in Erfurt. — Das Präparat war völlig farblos und fast frei von jedem Geruch. Um völlig sicher zu gehen, krystallisirte ich einen Theil der Säure noch viermal aus absolutem Alkohol um. Eine Portion der nun ganz geruchlosen Krystalle setzte ich für die Versuche bei Seite in einem völlig reinen und sorgfältig verschlossenen Glasfläschchen; der Rest wurde zur quantitativen und qualitativen Analyse verwandt.

Die Werthe, die ich für Kohlenstoff und Wasserstoff bei der Elementaranalyse erhielt, lasse ich hier folgen:

1) a. a. O. S. 142.

2) Annal. d. Chim. LII. p. 54.

Analyse I. Angewandt 0,4490 Grm. Substanz.

Gefunden: $\text{H}_2\text{O} = 0,1950 = 0,2166 \text{ H}$

$\text{CO}_2 = 0,2852 = 0,07778 \text{ C}$

Berechnet in pCt.: $\text{H} = 5,07 . . . \text{C} = 17,39$

Gefunden in pCt.: $\text{H} = 4,82 . . . \text{C} = 17,32$

Differenz $= -0,25 \quad -0,07.$

Analyse II. Angewandt 0,3150 Grm. Substanz.

Gefunden: $\text{H}_2\text{O} = 0,1434 = 0,01593 \text{ H}$

$\text{CO}_2 = 0,2006 = 0,0547 \text{ C}$

Berechnet in pCt.: $\text{H} = 5,07 . . . \text{C} = 17,39$

Gefunden in pCt.: $\text{H} = 5,057 . . . \text{C} = 17,365$

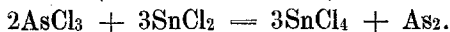
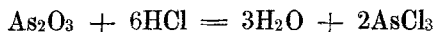
Differenz $= -0,013 \quad -0,025.$

Da die in beiden Analysen erhaltenen Differenzen noch innerhalb der erlaubten Fehlerquellen liegen, so glaubte ich von einer quantitativen Arsenbestimmung absehen zu dürfen. Vielmehr kam es mir jetzt vor Allem darauf an, den Nachweis gänzlicher Abwesenheit des freien Arsens in meinem Präparate zu liefern. Zu diesem Zwecke wandte ich zwei Methoden an:

I. 1. In eine mit ein paar Tropfen Salzsäure versetzte Lösung von Kakodylsäure wurde unter mässigem Erwärmen Schwefelwasserstoff längere Zeit eingeleitet. — Es entstand ein weisser, krystallinischer Niederschlag, zugleich trat ein intensiver Geruch nach Chlorschwefel und Kakodyl auf. — Der abfiltrirte Niederschlag wurde mit Ammoniak behandelt, er löste sich völlig und gab sodann, mit Salzsäure versetzt, weisse Trübung.

2. Zur Controle dieser Reaction wurde ein gleiches Quantum Kakodylsäure mit einer ganz geringen Spur arsenigsauren Kalis versetzt, dann ebenso behandelt wie 1. Mit Schwefelwasserstoff entstand deutlich gelber Niederschlag von Schwefelarsen. In der ammoniakalischen Lösung des letzteren trat auf Salzsäurezusatz gelblicher Niederschlag auf.

II. Die zweite Methode sollte dazu dienen, einen etwa vorhandenen kleinsten Theil von freiem Arsen nachzuweisen. Zu diesem Zwecke benutzte ich das von Bettendorf angegebene Verfahren, welches sich bekanntlich darauf gründet, dass Zinnchlorür aus einer erwärmten Lösung von arsenhaltiger Substanz in rauchender Salzsäure das Arsen metallisch als braunen Niederschlag ausscheidet, nach der Formel:



Zur Prüfung, wie weit diese Reactionsmethode noch brauchbar sei,

löste ich 0,86 Grm. arsenige Säure, entsprechend 1,0 Grm. Arsensäure in concentrirter Salpetersäure. Diese Lösung wurde zur Trockene verdampft, der Rückstand — Arsensäure — in destillirtem Wasser gelöst, die Lösung auf ein Liter verdünnt.

1 C.-Ctm. dieser Lösung entsprach also 0,001 Grm. Arsensäure, 0,2 C.-Ctm. waren demgemäss gleich 0,0002 Grm. Arsensäure.

Sodann wurden 10,0 Grm. Zinnchlorür in 90,0 C.-Ctm. rauchender Salzsäure gelöst.

1. 3 C.-Ctm. Zinnchlorürlösung wurden mit 0,2 C.-Ctm. Arsensäurelösung versetzt. — Nach 4 Minuten langem Erwärmen trat deutliche Braunfärbung der bis dahin farblosen Mischung auf, die nach längerem Stehen nur wenig zunahm.

2. 50 C.-Ctm. der Arsenlösung wurden mit ebenso viel destillirtem Wasser versetzt. — 0,2 C.-Ctm. dieser verdünnten Lösung wurden darauf wie in 1 behandelt. Nach 2 Minuten begann leichte Verfärbung der Flüssigkeit, nach 6 Minuten wurde sie völlig braun und undurchsichtig. 0,1 Mgrm. Arsensäure ist also in dieser Weise noch deutlich nachweisbar.

Darauf wurden zur Prüfung der Kakodylsäure 0,5 Grm. derselben gelöst und mit 3 C.-Ctm. Zinnchlorürlösung versetzt. Wir wollen diese Mischung mit „a“ bezeichnen.

Zu einer in gleicher Weise dargestellten Mischung wurden 0,2 C.-Ctm. der verdünnten Arsensäurelösung hinzugefügt (Mischung „b“). — Beide, a und b trübten sich weisslich, am Boden des Reagensglases lag ein klarer, öliges Tropfen.

Nach einiger Zeit wurden zu a und b nochmals je 3 C.-Ctm. Zinnchlorürlösung hinzugesetzt, darauf erwärmt.

a blieb unverändert, auch nach Ablauf einer Viertelstunde. — b dagegen wurde sofort braun, nach einer Viertelstunde war ein dicker, brauner Niederschlag vorhanden.

Gesetzt also, es sollten 0,5 Grm. Kakodylsäure einem Thiere applicirt werden, so war in demselben noch nicht 0,1 Mgrm. freie Arsensäure enthalten, da die eben dargelegte Methode diese minimale Menge noch sicher angezeigt hätte.

Selbstverständlich wurde zu all diesen Reactionen nur vollkommen chemisch reines Material benutzt.

Zur Einführung in den thierischen Organismus bediente ich mich, mit einer Ausnahme, der subcutanen Injection. Da das Einspritzen der reinen Säurelösung den Thieren ziemlich schmerzhaft war, so

neutralisirte ich dieselbe vorher nahezu mit kohlensaurem Natron. — Ich lasse die Protokolle der an Kaninchen angestellten Versuche hier folgen:

I. Versuch. 5. Juli 1878.

Zwei junge Kaninchen, jedes 1100 Grm. schwer.

11 h 15 m Kaninchen „a“ erhält 0,25 Grm. Kakodylsäure in 5,0 Grm. der Lösung.

Kaninchen „b“ 0,5 Grm. in 10,0 der Lösung.

12 h 30 m b ist unruhig. Jagendes Athmen. Es werden flüssige Fäces entleert.

2 h 30 m a und b sitzen zusammengekauert mit geschlossenen Augen.

4 h 20 m b fällt auf die Seite, zappelt, ist unfähig sich aufzurichten. Athem riecht nach Kakodyl.

5 h 20 m b ist todt.

Section: Bei Eröffnung der Leibeshöhle ist starker Kakodylgeruch wahrnehmbar. — Die innere Magenwand ist sehr stark entzündet, vielfach tiefdunkelroth, fast schwarz verfärbt. — Die Schleimhaut löst sich in Fetzen ab. — a erschien am folgenden Tage wieder ziemlich munter, am 3. völlig hergestellt. War auch nach 6 Tagen völlig normal.

II. Versuch. 23. Juli 1878.

Junges, weisses Kaninchen, männlich, 1210 Grm. schwer.

10 h 45 m Das Thier erhält 0,4 Grm. in 10,0 der Lösung. — Es traten darauf dieselben Erscheinungen auf wie bei „b“ im vorhergehenden Versuche.

5 h 30 m Das Thier ist todt.

Section: Starker Kakodylgeruch, Entzündung der Magenschleimhaut.

Da Bunsen angibt, dass Kürschner einem Kaninchen 7 Gran = 0,4 Grm. Kakodylsäure in die Vena jugularis injicirt habe, ohne irgend einen schädlichen Einfluss dadurch bei dem Thiere wahrzunehmen, so wurde ein gleicher Versuch auch mit meinem Präparat gemacht.

III. Versuch. 9. Juli 1878.

Junges, graues Kaninchen, männlich, 1600 Grm. schwer.

11 h 30 m Blosslegung der Vena jugularis, Einbinden der Glascanüle.

11 h 45 m Injection von 0,4 Grm. Kakodylsäure in 12,0 destillirtem Wasser gelöst und mit kohlensaurem Natron neutralisirt. — Dann wurde das Thier losgebunden. — Gleich darauf jagendes Athmen.

12 h 45 m Das Thier sitzt mit geschlossenen Augen in eine Ecke gedrückt.

2 h — m Das Thier hat flüssigen Koth entleert, der nach Kakodyl riecht. — Es sitzt zusammengekauert da und ist so schwach, dass es angestossen nur noch kriechen kann.

5 h — m Das Thier kann sich nicht mehr auf den Beinen halten, fällt um und bleibt liegen. Im weiteren Verlaufe des Abends trat der Tod ein.

Section: Diffuse Entzündung der Magenschleimhaut, ausgebreitet über eine fünfmarkstückgrosse Stelle in der Gegend der grossen Curvatur.
— Intensiver Geruch nach Kakodyl.

Da es mich interessirte zu erfahren wie Kaltblüter auf die Kakodylsäure reagiren möchten, und da Bunsen selbst an Fröschen Versuche mit dieser Säure gemacht hat, die hinsichtlich der Giftigkeit derselben ein negatives Resultat ergaben, so stellte auch ich einige Untersuchungen mit frischgefangenen Fröschen — *Rana esculenta* — an und lasse die dabei erzielten Ergebnisse hier folgen.

I. Ein grosser, kräftiger Frosch erhielt am Nachmittage 0,25 Grm. Kakodylsäure in Lösung subcutan. — Er lag am anderen Tage todt in seinem Behälter, und zeigte bei der Section eine Invaginatio ventriculi mit starker Schwellung. Dabei war deutlich Kakodylgeruch wahrzunehmen.

Da dieser Versuch den Einwand zulies, mit einer relativ sehr hohen Dosis der Kakodylsäure angestellt worden zu sein, so liess ich noch weitere Versuche mit herabgesetzter Dosis folgen.

II. 25. Juli 1878. Zwei Frösche „a“ und „b“ erhielten am Nachmittage je 0,1 resp. 0,05 Grm. der Säure in Lösung subcutan. Am folgenden Morgen war a todt, bei der Section war der Kakodylgeruch nur schwach wahrnehmbar. — Auch hier erschien der Magen invaginirt, seine Schleimhaut roth und geschwollen, ebenso war der Darm in weiter Ausdehnung geröthet.

b sass ruhig in seinem Glase und erhielt frisches Wasser. Am 27. Juli früh erschien das Thier matt und duldete die Rückenlage einige Zeit lang. Am Abend desselben Tages starb es. — Leider musste ich die Section bis auf den folgenden Tag verschieben, es fanden sich bei derselben anscheinend die Magenwandungen geschwellt, indess hinderte die bereits stark eingetretene Fäulniss eine genauere Constatirung der etwa durch die Kakodylsäure herbeigeführten Veränderungen.

Vergleichende Beurtheilung der in 1. und 2. mitgetheilten Methoden und Resultate.

Es ist gewiss im höchsten Grade auffallend, dass die von Bunsen, Kürschner, Schmidt und Chomse angestellten Versuche in ihren Resultaten den von Lebahn und mir erhaltenen so völlig widersprechen. Worin liegt der Grund dieser Erscheinung? Ich glaube behaupten zu dürfen: Den dritten Versuch von Schmidt und Chomse, wo andere Factoren mit zur Geltung gekommen sind, ausgenommen, ist die mangelhafte Art und Weise der Application die Ursache, dass die Kakodylsäure ihre Wirkung nicht hat völlig entfalten können. — Dass sowohl Bunsen und Kürschner als auch Schmidt und

Chomse mit reinem Material gearbeitet haben, unterliegt wohl keinem Zweifel.

Es ist mir, wie schon oben bemerkt, nicht gelungen, nähere Angaben von Bunsen über seine Versuche an Fröschen aufzufinden. Bedenkt man nun, dass Bunsen's Frösche bis zu einem Gran = 0,06 Grm. Kakodylsäure vertragen haben, in meinem Falle¹⁾ dagegen schon bei 0,05 Grm. nach 2 Tagen der Tod eintrat, so wird man unwillkürlich zu der Annahme gedrängt, dass Bunsen, ein auf seinem Gebiete allseitig und mit dem vollsten Recht als überaus sorgfältig und gewissenhaft angesehener Beobachter, den Thieren die Säure vielleicht per os eingeführt habe, worauf dann die Frösche die Substanz sobald als möglich, aber allerdings unbemerkt, wieder ausgespiesen hätten. Immerhin ist aber dieses nur eine Vermuthung, basirend darauf, dass Bunsen seine Versuche zu einer Zeit angestellt hat, wo die subcutane Injection von Lösungen solcher Körper, deren Einfluss auf den thierischen Organismus man studiren wollte, noch nicht geübt wurde.

Was zweitens die von Kürschner angestellten und von Bunsen mitgetheilten Versuche anbetrifft, so muss ich allerdings für den Fall, in welchem ein Kaninchen der Einwirkung von 6 Gran, mithin ungefähr 0,4 Grm., die es in den Magen eingespritzt erhalten hatte, widerstand, bekennen, dass ich für diese Erscheinung keinen Grund finden kann.

Ausdrücklich wird betont, dass das Thier nicht das geringste Unwohlsein gezeigt habe, und es hätte doch ein etwaiges Uebelbefinden und Unbehagen des Kaninchens nach der Aufnahme der Säure jedenfalls zur Beobachtung gelangen müssen.

Bei dem zweiten Kürschner'schen Versuch, bei welchem 0,42 Grm. Kakodylsäure in die Jugularvene gebracht wurden, liegt die Möglichkeit vor, dass die Säure statt in das Gefäss selbst vielleicht nur in dessen Scheide gelangt sei. Möglicherweise auch ist die Kakodylsäure in so starker Verdünnung injicirt worden, dass ihre Wirkung dadurch wesentlich verlangsamt und eben durch die Vertheilung auf einen grösseren Zeitraum in ihrer Intensität herabgesetzt wurde. — Es liegt eben keine genauere Mittheilung über die Art und Weise der Dosirung von Kürschner vor. Hat aber Kürschner wirklich die Säure in mässiger Concentration in das Gefäss gebracht, wie ist dann der grosse Gegensatz aufzuklären in dem

1) Das Thier hatte während der Versuchsdauer in einem weiten, offenen Gefässe gegessen, dessen Boden mit Wasser bedeckt war und das seinen Platz an einem völlig schattigen, kühlen Ort gefunden hatte.

Kürschner'schen und in meinem Versuch? (s. Versuch III). Die Erscheinungen, die bei meinem Kaninchen nach Aufnahme von 0,4 Grm. Säure auftraten und mit dem Tode des Thieres endigten, sind doch gewiss auffallend genug und es zeigte sich die Kakodylsäure keineswegs wirkungslos.

Der Versuch endlich, in welchem Kürschner einem Kaninchen 0,25 Grm. Kakodylsäure in die Lungen spritzte, ohne Vergiftungssymptome wahrnehmen zu können, ist wohl überhaupt ohne Bedeutung, da weitaus die grösste Menge des Giftes von dem Thiere jedenfalls sofort durch Husten wieder aus dem Körper entfernt worden ist.

Fassen wir nun die von Schmidt und Chomse mitgetheilten Versuche und deren Resultate näher ins Auge, so haben wir in den beiden ersten Fällen gleich einen, beiden gemeinsamen Angriffspunkt.

Beidemale ist nämlich offenbar nur ein sehr geringer Bruchtheil der ganzen Kakodylsäuredosis wirklich zu einer dauernden Wirkung gelangt.

Das erste Mal hatte bekanntlich eine Katze, die seit 24 Stunden gehungert, also doch wohl einen leeren Magen hatte, die Kakodylsäure (1 Grm.) in Brodpillen erhalten. — Kaum waren dieselben oberflächlich erweicht und hatte die Säure begonnen, mit der Magenschleimhaut in näheren Contact zu treten, als auch schon reactives Erbrechen sich einstellte, in Folge dessen die Pillen fast sämmtlich wieder entleert wurden. — Da in den Fäces Kakodyl nicht mit Sicherheit constatirt werden konnte, so liegt die Vermuthung nahe, dass durch das, während des ganzen Versuches noch verschiedene Male eingetretene Erbrechen auch der letzte Rest des Eingeführten wieder aus dem Körper entfernt sei. — Es konnte so nur eine ganz geringe Quantität Kakodylsäure zur Wirkung gelangt sein.

Etwas mehr sti dies wohl in dem zweiten Versuche der Fall gewesen, insofern der $2\frac{1}{2}$ Stunden nach Aufnahme der Kakodylsäure entleerte Harn Kakodylreaction gab.

Die Hauptmenge der Säure scheint aber durch die zweimal erfolgten flüssigen Stühle aus dem Körper des Thieres ausgeschieden worden.

Bei dem dritten Versuche endlich, den Schmidt und Chomse an einem Pferde anstellten, ist zu bedenken, dass es eine allgemein bekannte Thatsache ist, dass Pferde kleinere Arsendosen mit ziemlicher Leichtigkeit ertragen, ja sogar durch dieselben ein besseres Aussehen erhalten sollen.

Demgemäss wäre also auch in diesem Falle die zur Wirkung gelangte Dosis Kakodylsäure als im Verhältniss zu gering aufzufassen, um grössere Wirkung erzielt haben zu können. — Es ist zu bedauern, dass Schmidt und Chomse ihre Versuche nicht weiter modificirt und ausgedehnt haben.

Es liegt auf der Hand, dass die Methode der subcutanen Injection, deren sich auch Lebahn in den oben mitgetheilten Versuchen in vier Fällen bediente, die grösste Sicherheit für eine genügende Resorption der einzuführenden Substanz darbietet.

Die vorhergehende Neutralisation der Kakodylsäurelösung, die ich, wie gesagt, bei den Kaninchenversuchen jedesmal vornahm, hatte den doppelten Vortheil, den Thieren unnöthigen Schmerz zu ersparen und etwaige Gerinnungen innerhalb des subcutanen Gewebes zu verhüten, die eine hinreichende Resorption der Kakodylsäure erschwert hätten.

Ebenso entgegengesetzt wie die von Bunsen und Kürschner, Schmidt und Chomse einerseits und die von mir und Lebahn andererseits erhaltenen Versuchsergebnisse müssen sich natürlicherweise auch die Ansichten über die Wirkungsweise der Kakodylsäure verhalten.

Bunsen¹⁾ hält die Säure für wirkungslos dem thierischen Organismus gegenüber und glaubt den Grund zu dieser Annahme in der chemischen Verbindung des unorganischen Elements Arsen mit dem organischen Radical Methyl suchen zu müssen.

Schmidt²⁾ und Chomse dagegen gestehen der Kakodylsäure immerhin eine gewisse Wirksamkeit zu. Sie äussern sich darüber: „Was die Kakodylsäure anbetrifft, so äussert sie nur dann eine wahrnehmbare Wirkung, wenn sie, wie es im Darm der Fall ist, unter „Verhältnisse kommt, durch welche sie eine Desoxydation erfährt“.

Diese Ansicht, dass die Säure wirksam wird durch den Einfluss reducirenden Materials ist gewiss richtig und steht auch im Einklang mit der oben (S. 132) angeführten Reaction.

Unannehmbar aber scheint die Annahme, dass bei directer Injection einer Kakodylsäurelösung ins Blut gar keine wahrnehmbare, ihr zuzuschreibende Wirkung erfolge.

Die Kakodylsäure ist eben, unter den nöthigen Cautelen in den thierischen Organismus eingeführt, d. h. so, dass sie in ihrer Gesamtmenge zur Wirkung gelangen kann, absolut giftig zu nennen.

1) a. a. O. S. 358.

2) a. a. O. S. 143.

Aus den von Lebahn und mir post mortem bei den einzelnen Thieren vorgefundenen pathologischen Veränderungen geht ferner hervor, dass die Kakodylsäure, resp. deren Zersetzungsproducte hinsichtlich ihrer zerstörenden Wirkung auf das thierische Gewebe eine grosse Aehnlichkeit besitzt mit den Erscheinungen, welche eine Arsenvergiftung überhaupt an Thieren hervorruft. — Für die, bei der Vergiftung mit Kakodylsäure von der Haut aus eintretenden, so sehr auffallenden pathologischen Erscheinungen am Tractus intestinalis und dessen Nachbarorganen, die übrigens auch nach, in gleicher Weise vollzogener, Vergiftung mit anderen Arsenpräparaten ¹⁾ auftreten, werde ich in einer späteren Mittheilung in Verbindung mit Hrn. Prof. Binz eine Erklärung zu geben versuchen.

Dafür, dass die Kakodylsäure im Organismus ganz oder doch zum weitaus grössten Theile zu Kakodyloxyd — $\text{As}_2(\text{CH}_3)_4\text{O}$ —, vielleicht sogar noch weiter zu Kakodyl — $\text{As}(\text{CH}_3)_2$ — reducirt wird, spricht der, an den Dejectionen der Thiere, sowie bei der Eröffnung der Cadaver deutlich wahrgenommene Geruch nach Kakodyl. Die Giftigkeit dieser Verbindung sowie ihres Oxydes ist von jeher zweifellos anerkannt worden, und sie sind es auch, die in den von v. Renz mitgetheilten Versuchen einer medicamentösen Anwendung von Kakodylsäure am Menschen den Gebrauch der letzteren für die Patienten und deren Umgebung gleich widerlich machten.

Ob das Radical Kakodyl selbst, wie Lebahn will, noch eine theilweise weitere Spaltung im Organismus erfährt, dürfte schwieriger nachzuweisen sein, obwohl eine solche Spaltung durchaus in den Bereich der Möglichkeit fällt.

Die mit der zum Nachweise etwa vorhandenen freien Arsens verbundene nothwendige Zerstörung der dasselbe in sich schliessenden organischen Materie würde einmal gleichzeitig auch das Kakodyl durchaus zerlegen, andererseits ist aber auch, für den Fall man eine andere Methode der Isolirung freien Arsens oder einer seiner anorganischen Verbindungen anwenden wollte, bei der in Aussicht stehenden sehr geringen Ausbeute ein positives Resultat nicht wohl zu erwarten.

Da aus dem von Lebahn mitgetheilten Versuche (s. S. 136) hervorzugehen scheint, dass die Kakodylsäure weniger giftig wirkt

1) S. u. A. Orfila, Vorlesungen über gerichtl. Arzneikunde. Deutsch von Dr. Breslau. 1822. S. 88 und: Böhm und Unterberger, Dieses Archiv. Bd. II. S. 96 u. 97.

wie die arsenige Säure, so wiederholte ich schliesslich auch diesen Versuch noch in der Art, dass ich die Menge As in den Dosen beider Säuren gleich setzte. Lebahn hatte dieses Verhältniss nicht berücksichtigt, er gab dem einen Thiere 0,25 Grm. Kakodylsäure entsprechend 0,136 Grm. As, dem anderen 0,1 Grm. arseniger Säure entsprechend 0,076 Grm. As. Obwohl nun das von Lebahn bei so gewählter Dosirung beider Präparate erhaltene Resultat schon für eine grössere Giftigkeit der anorganischen Verbindung gegenüber der organischen spricht, so glaubte ich doch, den Versuch dahin modificiren zu müssen, dass ich beide, die Kakodylsäure sowohl wie die arsenige Säure in der Art dosirte, dass beidemale das gleiche Quantum As zur Wirkung gelangen konnte. Nur so liess sich mit Gewissheit ein Aufschluss erlangen in der Frage, ob bei zwei löslichen Arsenverbindungen die Art und Weise der Bindung, welche das As im Molecül erleidet, eine, je nach der Bindungsweise verschieden hohe Giftwerthigkeit des As bedingt.

Es entsprechen: 1,84 Grm. Kakodylsäure	}	1 Grm. As
und 1,32 Grm. arsenige Säure		
demnach: 0,46 Grm. Kakodylsäure	}	0,25 Grm. As
und 0,33 Grm. arsenige Säure		
und: 0,05 Grm. Kakodylsäure	}	0,025 Grm. As.
und 0,03 Grm. arsenige Säure		

Versuch. Kaninchen a, schwarz, 1760 Grm. schwer; b, grau, 1720 Grm. schwer.

10 h 35 m b erhält 0,15 Grm. Kakodylsäure in wässriger Lösung subcutan.

10 h 45 m a erhält 0,09 Grm. arseniger Säure in wässriger Lösung subcutan. Wegen der geringen Löslichkeit der arsenigen Säure musste dieselbe in 6 verschiedenen Injectionen applicirt werden, wohingegen bei b die Stärke der Lösung der Kakodylsäure so gewählt war, dass zur Application der ganzen Dosis nur drei Injectionen nöthig waren.

11 h 24 m a verendet. Herz steht still. — Magenschleimhaut überall mit Ausnahme der kleinen Curvatur dunkelbraun verfärbt, die Schleimhaut löst sich in Fetzen ab. Mageninhalt dünnflüssig, Aussenwand des Magens anscheinend normal.

Kaninchen b lebte noch nach 7 Tagen, von wo ab die Beobachtung desselben unterblieb.

Dieser Versuch, in welchem also jedes Thier 0,075 Grm. As erhalten hatte, zeigt Folgendes: Einmal bestätigt er die Annahme Lebahn's hinsichtlich der verschieden hohen Wirksamkeit der Kakodylsäure und der arsenigen Säure, dann aber spricht das Endresultat

in gewisser Hinsicht für die Ansicht Bunsen's (s. S. 144). Die Bindung des As an das organische Radical Methyl scheint allerdings seine Wirkungsfähigkeit zu beeinträchtigen, wenn auch nicht in dem Grade, den Bunsen annimmt, nämlich, dass eben durch diese Bindungsweise das As seinen giftigen Charakter ganz einbüsse. Wird die Gabe der Kakodylsäure mit Rücksicht auf das Körpergewicht und die wahrscheinliche Widerstandsfähigkeit des Thieres hinreichend niedrig genommen, so wird dadurch das Thier in den Stand gesetzt, der verlangsamten und herabgesetzten Wirkung eines Asquantums zu widerstehen, welches, nur an Sauerstoff, in Form der arsenigen Säure, gebunden den Tod bedingt haben würde.

Resumé:

1. Die Kakodylsäure ist, übereinstimmend mit Lebah n und entgegen den früheren Angaben, als giftig anzusehen.
2. Hinsichtlich der pathologischen Veränderungen, die sie im thierischen Organismus setzt, stimmt sie mit anderen Arsenpräparaten überein.
3. Die Kakodylsäure ist, bei Berücksichtigung gleichen As-Gehaltes weniger giftig wie die arsenige Säure.

II.

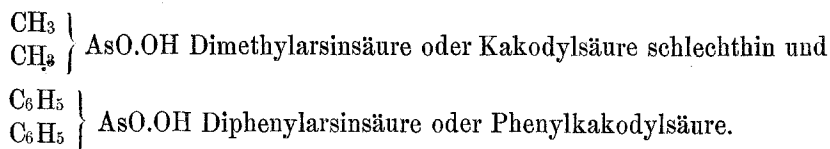
Die Mono- und Diphenylarsinsäure.

Da ich zeitlich die jetzt zu schildernden Versuche früher anstellte als die mit der Kakodylsäure, so lag, mit Rücksicht auf das mir damals noch über deren Wirkungsweise bekannte, die Vermuthung nahe, dass auch die Diphenylarsinsäure wegen ihrer der Dimethylarsinsäure analogen chemischen Constitution vielleicht ebenfalls ungiftig sein dürfte.

Die Diphenylarsinsäure (Phenylkakodylsäure = $(C_6H_5)_2AsO.OH$) ist zuerst von Michaelis in Karlsruhe dargestellt worden.¹⁾ Derselbe behandelte Diphenylarsenetrichlorid — $(C_6H_5)_2AsCl_3$ — mit Wasser unter längere Zeit fortgesetztem Erwärmen. Beim Erkalten schied sich dann sofort die Diphenylarsinsäure in Gestalt feiner, weisser Nadeln aus. Die so erhaltenen Krystalle waren in kaltem Wasser schwer, in heissem dagegen leicht löslich. Ebenso wurden sie leicht von Ammoniak oder Natronlauge aufgenommen. Vergleicht man die Formel der gewöhnlichen Kakodylsäure mit der der Di-

1) Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft. Berlin. IX. S. 1569.

phenylarsinsäure, so erkennt man sofort, dass die letztere der ersteren hinsichtlich ihrer Zusammensetzung völlig analog ist:



Von der mir in liberalster Weise von Herrn Prof. Michaelis zur Verfügung gestellten Phenylkakodylsäure stellte ich mir eine Lösung dar im Verhältniss von 0,5 auf 20,0 destillirten Wassers. Da beim Erkalten der heiss hergerichteten Lösung der grösste Theil der Krystalle sich wieder ausschied, so setzte ich einige Tropfen Natronlauge hinzu, bis die Flüssigkeit nur noch ganz schwach sauer reagirte. — So lösten sich die Krystalle fast gänzlich, die wenigen nicht gelösten schwammen als ganz feines, weisses Pulver in der sonst vollkommen farblosen Flüssigkeit umher.

Bemerken will ich hier noch, dass die Anwesenheit freier Arsen-säure als solcher neben der Phenylkakodylsäure schon durch die Art der Darstellung der letzteren, die ich oben nur der Hauptsache nach angegeben habe, vollkommen ausgeschlossen ist.

Für den ersten Versuch wurde ein grosses, weibliches, albinotisches Kaninchen, 2340 Grm. schwer, in Benutzung gezogen.

Um den während der Versuchsdauer etwa ausgeschiedenen Harn auf Arsen untersuchen zu können, wurde das Thier in einen vorher sorgfältig gereinigten Steinback gesetzt, der einen doppelten Boden besass. Der obere dieser Böden, gleichfalls aus Steingut, war siebartig durchlöchert. So konnte der entleerte Harn durchlaufen, ohne dass ein Umhertreten des Thieres in demselben oder sonstige Verunreinigungen zu besorgen gewesen wären.

Um 3 Uhr Nachmittags erhielt das Thier zwei subcutane Injectionen der oben erwähnten Lösung, zusammen 0,05 Grm. der reinen Substanz entsprechend. — Hier; wie auch bei den mit der Methylkakodylsäure angestellten Versuchen wurde die Injectionsstelle nach der Injection jedesmal sanft gerieben, um möglichste Vertheilung der eingespritzten Lösung zu erzielen.

Um 4 und um 5 Uhr wurden die Injectionen in gleicher Dosis wiederholt.

Während der ganzen Zeit verhielt sich das Thier völlig normal. — Um 6 Uhr wurden nochmals 0,05 Grm. injicirt. Das Thier frass eine halbe Stunde darauf mit gutem Appetit von dem vorgelegten Futter und wurde dann für die Nacht sich selbst überlassen.

Andern Tages früh lag das Thier, das also im Ganzen 0,2 Grm. Phenylkakodylsäure erhalten hatte, todt in seinem Behälter.

In dem Steinback fand sich eine Quantität Harn vor, die zur Untersuchung auf Arsen sorgfältig gesammelt wurde.

Bei der sofort vorgenommenen Section fanden sich im Endocardium deutliche kleinste Ekchymosen.¹⁾ Das aus den Gefässen ausfliessende Blut war dünnflüssig und dunkel.

Die Leber erschien in ihrer Substanz stellenweise brüchig, das Centrum der Acini stark injicirt. Letztere selbst deutlich von einander abgegrenzt. — Der äusserlich normal erscheinende Magen wies auf seiner an einzelnen Stellen ziemlich stark injicirten Schleimhaut hier und da Ekchymosen auf. — Alle Organe des Abdomens waren sehr blutreich.

Mikroskopisch zeigte sich das Epithel der Harnkanälchen deutlich getrübt, in den einzelnen Zellen mehr oder weniger zahlreiche Körnchen, die auf Essigsäurezusatz bestehen blieben. Eben solche fanden sich, neben grösseren Fetttröpfchen in den Leberzellen und dem Epithel der Magendrüsenschläuche vor.

Allem Anscheine nach hatte ich es hier mit einer im ersten Stadium der Entwicklung sich befindenden fettigen Degeneration der drüsigen Organe des Abdomens zu thun.

Die Untersuchung des Harns ergab einen deutlichen Arsengehalt desselben. In bekannter Weise wurde der Harn mit Kalisalpeter und kohlensaurem Natron eingedampft, gegläht, die erhaltene Schmelze mit concentrirter Schwefelsäure abgeraucht und in den von Otto²⁾ modificirten Marsh'schen Apparat gebracht.

Resultat: Ein sehr deutlicher Arsenspiegel. — Anführen will ich hier noch, dass der bei der Section möglichst gesammelte Liquor amnios — das Thier war nämlich hochträchtig — keine³⁾ Arsenreaction ergab, obwohl er genau wie der Harn behandelt wurde.

Wenngleich nun Alles dieses mit grösster Wahrscheinlichkeit für eine Arsenvergiftung sprach, so glaubte ich mich dennoch nicht mit dem so erhaltenen Resultat begnügen zu dürfen. Erstens nämlich befand sich das Thier, wie gesagt, im Zustande hoher Gravidität, also doch wohl herabgesetzter Widerstandskraft, und zweitens

1) Dieselbe Erscheinung haben Böhm und Unterberger bei ihren Versuchen mit arseniger Säure gesehen. Vgl. dieses Archiv. Bd. II. S. 57.

2) Ausmittelung d. Gifte. 1867. S. 65.

3) Husemann a. a. O. S. 823 erwähnt einen Fall, wo im Liquor amnios einer durch arsenige Säure vergifteten Gravida gleichfalls kein Arsen nachgewiesen werden konnte.

konnte ja die Phenylkakodylsäure zum grössten Theile unzersetzt und ohne bedeutendere Wirkung den Körper passirt haben, da ja nicht nachgewiesen war, in welchem Zustande sie sich in dem gelassenen Harn vorfand. Dieser Nachweis ist, ausser den schon bei der Kakodylsäure angeführten Gründen auch noch dadurch erschwert, dass zur Zeit noch keine spezifische Reaction für die Phenylkakodylsäure bekannt ist.

Da also das Thier aus einem anderen, allerdings unerfindlichen, Grunde verendet sein konnte, so wiederholte ich den Versuch an einem zweiten Thierte. Dasselbe, albinotisch und ein Männchen erhielt um 2 Uhr Nachmittags 0,025 Grm. Phenylkakodylsäure subcutan. Diese Dosis wurde in Zwischenräumen von je einer Stunde noch dreimal wiederholt, so dass also im Ganzen 0,1 Grm. Substanz verbraucht wurde. — Während der Zeit zwischen erster und letzter Injection sass das Thier ruhig in einem Steinbäcke von gleicher Construction wie der zum vorigen Versuche benutzte und frass ruhig von seinem Futter.

Etwa eine halbe Stunde nach der letzten Injection wandte das Kaninchen, nachdem es die letzte Viertelstunde lang völlig regungslos dagesessen, plötzlich den Kopf heftig nach der rechten Seite hinüber und gleich darauf traten heftige klonische Krämpfe auf. Diese wechselten dann mit tonischen ab, der ganze Anfall dauerte ungefähr 4 Minuten. Nach demselben versuchte das Thier vergeblich, sich aufzurichten, die Vorderläufe waren wie gelähmt. Dabei war die Respiration äusserst verlangsamt und nur von mittlerer Tiefe. Dann lag das Thier erschöpft ungefähr eine halbe Stunde lang halb auf der Seite da, die Hinterläufe angezogen, die Vorderbeine flach und breitspurig ausgestreckt.

Den weiteren Verlauf und das Ende der Erscheinungen theile ich nach den Notizen mit, die ich mir während dieses Versuches gemacht habe:

- 6 h 5 m Auf sanftes Streicheln des Thieres erfolgt ein neuer Krampfanfall, zuerst klonische Krämpfe verbunden mit starkem Vornüberneigen des Rumpfes, dann heftiger Opisthotonus. — Das Thier fällt ganz auf die Seite. — Reaction bei Berührung der Cornea sehr schwach.
- 6 h 8 m Neuer klonischer Krampf, nach raschem Ablauf desselben liegt das Thier langsam athmend da.
- 6 h 15 m Heftiger Opisthotonus, dazwischen lebhafte Bewegungen der vorderen Extremitäten.
- 6 h 20 m Das Thier liegt ruhig da, entleert seit Beginn des ganzen Versuches zum ersten Male Harn, der sofort nach der Entleerung in einer bereit gehaltenen Schale gesammelt wird.

Da nach Ablauf einer weiteren halben Stunde sich der Zustand des jetzt ganz apathisch daliegenden Thieres nicht geändert hatte, so wurde es, warm zugedeckt, für die Nacht sich selbst überlassen. — Am anderen Morgen fand ich es todt vor.

Die Section ergab im Wesentlichen dieselben Befunde wie die nach dem ersten Versuche angestellte, indess konnte ich in diesem Falle keine Ekchymosen im Peri- und Endocardium wahrnehmen.

Die Organe des Abdomens waren ziemlich blutreich, jedoch in bedeutend geringerem Grade wie dieses bei dem vorigen Thiere der Fall war. — Das Plus in dieser Hinsicht ist übrigens dort wohl auf die durch die Gravidität bedingte allgemeine abdominelle Plethora zurückzuführen. — Die Magenschleimhaut war anscheinend normal.

Mikroskopisch fanden sich in den Leberzellen sowie auch im Nierenepithel weniger zahlreiche Körnchenansammlungen vor, bei beiden aber, den Leberzellen sowohl als auch dem Epithel der Nierenkanälchen war deutliche Trübung nicht zu verkennen. — In dem Harn, der also nach Verlauf von stark 3 Stunden nach der ersten Injection entleert worden war, fand sich am anderen Tage ein geringes Sediment vor in Gestalt heller, sehr kleiner Krystalle. Unter dem Mikroskope zeigte es sich, dass die als einzelne Krystalle angesprochenen Gebilde Conglomerate von dünnen, vierseitigen prismatischen Nadeln waren, die sich büschelförmig gruppiert hatten. — Eine nähere chemische Untersuchung über ihre Zusammensetzung liess sich bei der so sehr geringfügigen Menge der Krystalle nicht ausführen.

Im Harn selbst wurde auch hier Arsengehalt mit vollster Sicherheit constatirt.

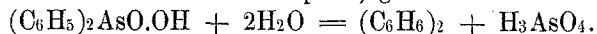
Die Ausscheidung des Arsens aus dem Organismus des Thieres hatte also in diesem Falle nicht sehr lange Zeit erfordert, wenngleich es zweifelhaft ist, ob alles Arsen zu dieser Zeit bereits den Körper passirt hatte.

Wie überhaupt die Phenylkakodylsäure sich im Körper des lebenden Thieres verhält, ob sie als solche wirkt oder ob ihre etwaigen Zersetzungsproducte den deletären Einfluss auf das Thierleben ausüben, steht noch dahin.

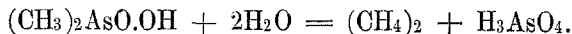
Die Untersuchungen über die Zersetzungsproducte der Diphenylarsinsäure sowie über deren Zustandekommen sind noch nicht völlig abgeschlossen, jedoch ist mit grösster Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass dieselbe sich analog der durchgeprüften, gleich zusammengesetzten Phosphorverbindung verhalten möchte.

Danach wäre die Annahme berechtigt, dass die Diphenylarsin-

säure im Organismus sich unter Aufnahme von 2 Moleculen Wasser direct in Arsensäure und Benzol spalte, gemäss der Formel:



Ein ganz ähnliches Verhalten können wir übrigens auch für einen Theil der Dimethylarsinsäure annehmen. Auch bei ihr kann neben der bereits oben angeführten Desoxydation zu Kakodyloxyd eine Zerlegung in Sumpfgas und Arsensäure unter denselben Bedingungen eintreten:



An demselben Tage, an dem ich den ersten Versuch mit der Diphenylarsinsäure anstellte, wurde gleichzeitig an einem anderen Kaninchen, einem grossen kräftigen Männchen, albinotisch und 2080 Grm. schwer, die Monophenylarsinsäure hinsichtlich ihrer Wirkung geprüft.

Die Monophenylarsinsäure — $\text{C}_6\text{H}_5\text{AsO}(\text{OH})_2$ — ist ebenso wie die Diphenylarsinsäure zuerst von Michaelis¹⁾ dargestellt worden. — Behandelt man Phenylarsentetrachlorid — $\text{C}_6\text{H}_5\text{AsCl}_4$ — mit Wasser, so zersetzt es sich lebhaft, indem anscheinend zuerst ein festeres Oxychlorid entsteht, welches mit mehr Wasser leicht in Monophenylarsinsäure übergeht. — Letztere Verbindung krystallisirt in langen weissen Nadeln oder in compacten Drusen und zwar sehr leicht. In kaltem Wasser löst sie sich gut und schnell. — Das mir zur Verfügung gestellte Präparat erwies sich als völlig rein von freier Arsensäure. — Von einer Lösung der Monophenylarsinsäure in Wasser, im Verhältniss von 1,0 : 20,0 erhielt das Kaninchen im Laufe des Nachmittags vier Injectionen, die zusammen einer Dosis von 0,2 Grm. Substanz entsprachen, also gleich viel, wie bei dem ersten Thiere Diphenylarsinsäure zur Wirkung kam.

Während des ganzen Nachmittags war an dem Kaninchen nichts Abnormes zu bemerken, und als ich am folgenden Tage nachsah, sass es ruhig in seinem Behälter, während, wie erwähnt, das mit Phenylkakodylsäure behandelte Thier todt dalag. — Gelassener Harn fand sich nicht vor. — Den Tag über musste ich dem Thiere einen anderen Aufenthaltsort anweisen, übrigens verhielt es sich nach wie vor gleich und frass mit gutem Appetit. Da auch am 3. Tage äusserlich keine Veränderung sichtbar war, so wurde das Kaninchen wieder in seinen Behälter gesetzt und erhielt im Laufe von 4 Stunden noch 0,3 Grm. Säure subcutan.

1) Berichte d. D. ch. Gesellsch. IX. S. 1569.

Am Abend um 8 Uhr war das Verhalten des Thieres noch dasselbe wie vorher. Anderen Tages dahingegen fand ich es todt daliegen mit stark hintenüber gebeugtem Kopf und Rumpf.

Die Umgebung des Maules war durch eine gelbliche, schmierig klebrige Masse verunreinigt. Von demselben Material fanden sich auf dem Boden des Backes zwei grössere Flecken vor, die sorgfältig abgekratzt und auf Arsen untersucht wurden. Das Ergebniss dieser Untersuchung war indess so unsicher, dass ich lieber ganz von demselben absah.

Harn fand sich nicht vor, weshalb bei der nachher vorgenommenen Section der Ausführungsgang der Blase sorgfältig unterbunden und nach Herausnahme der letzteren der etwas röthlich tingirte Harn in einem Bechergläschen gesammelt wurde. — Ebenso wurde das bei der Section in Menge sich in die Brusthöhle ergiessende Blut, dass dünnflüssig und dunkel erschien, thunlichst gesammelt und bei Seite gestellt.

Das Herz zeigte in Peri- und Endocardium deutliche Ekchymosen, an einigen Papillarmuskeln sowie an den Anheftungsstellen der Klappen fanden sich im linken Ventrikel gelbliche Flecken. — Auf Schnitten durch die Herzmusculatur waren hier und da feine, gelbliche Streifchen sichtbar.

Der linke Leberlappen war auf seiner Unterfläche in weiter Ausdehnung intensiv gelb verfärbt, von den Rändern dieser Stelle aus zogen sich, ein feines Netzwerk bildend, gelbrothe Streifen durch die ganze Leber hin. In das Parenchym eingebettet fanden sich an einzelnen Stellen völlig gelb gefärbte Herde.

Die Magenschleimhaut wies, besonders nach dem Pylorus hin, zahlreiche dunkelbraunrothe Flecke mit unregelmässigen Rändern auf. Die Darmgefässe waren stark gefüllt, die Darmschleimhaut mit zahlreichen rothen Pünktchen besäet. Auf der dunkelrothen Aussenfläche der Nieren zeigten sich mehrere gelbliche Flecke. — In der Marksubstanz und von ihr aus in die Rindenschichte hinein sich erstreckend war eine Menge feiner, gelblicher Streifchen erkennbar.

In der Schleimhaut der Blase, deren Gefässe von Blut strotzten, erstreckten sich Ekchymosen, allmählich kleiner werdend, vom Blasenhalse bis in den Blasengrund hinein.

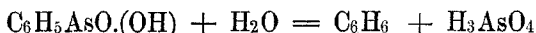
Mikroskopisch erschienen die Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen intensiv fettig degenerirt, noch mehr war dieses der Fall bei den Leberzellen. Bei einer grossen Menge derselben war kein Kern mehr sichtbar, die angeführten, stark gelb gefärbten Herde bestanden fast ganz aus feinkörnigem Detritus.

Also: hochgradige fettige Degeneration der Leber und Nieren, wozu noch kommt, dass sich auch in den Muskelfasern des Herzens beginnende fettige Degeneration unschwer erkennen liess.

Aus dem Harn wurde ein sehr starker Arsenspiegel erhalten, indess wurde dieser an Ausdehnung und Intensität weitaus von dem übertroffen, der aus dem gleichfalls auf Arsen untersuchten Blute resultirte. — Letzteres war, obwohl es fast eine Stunde lang in einem Glase gestanden hatte, völlig flüssig geblieben, nur hatten sich die Blutkörperchen gesenkt und es fiel an dem darüber stehenden Serum eine gelblich-grüne Farbe deutlich in die Augen.

Wir haben hier nach Allem eine weit und tief gehende Veränderung des Organismus vor uns, völlig entsprechend einer intensiven Arsenvergiftung. Auffallend ist nur, dass trotz der leichten Löslichkeit der Monophenylarsinsäure, die auch für deren Kali- und Natronsalze gilt, die allgemeine Wirkung soviel längere Zeit beanspruchte, wie die der schwerer löslichen Diphenylverbindung.

Ich habe mich davon überzeugt, dass diese langsamere Wirkung nicht etwa daran lag, dass an den Injectionsstellen durch locale Entzündungsvorgänge eine Resorption des Giftes erschwert worden war. — Möglich ist, dass sich die Diphenylarsinsäure im Körper leichter und schneller zerlegt wie die entsprechende Monoverbindung. Die Spaltung letzterer kann, aller Wahrscheinlichkeit nach, eine doppelte sein, entweder es bilden sich auch hier wieder unter Aufnahme von einem Molecül Wasser Arsensäure und Benzol:



oder aber die Säure zerfällt direct zu Phenol und arseniger Säure:



Immerhin glaube ich, dass das Kaninchen, wenn auch erst nach einiger Zeit, den zuerst erhaltenen zwei Decigramm der Säure erlegen sein würde, da die fettige Degeneration der einzelnen Organe schliesslich doch zum Tode geführt haben würde, wie sich aus der grossen Ausdehnung entnehmen lässt, die dieselbe innerhalb so weniger Tage erlangt hatte.

Resumé.

1. Die Diphenylarsinsäure ist ein ziemlich schnell wirkendes Gift und lässt sich, ihrer Wirkungsweise nach, hinsichtlich der analogen chemischen Constitution mit der der Dimethylarsinsäure, dieser wohl an die Seite setzen.

2. Bei Anwendung grösserer Dosen — 0,1—0,2 Grm. — tritt der Tod unter Krampferscheinungen ein. — Die Monophenylarsin-

säure scheint im Organismus langsamer aber gleichfalls sicher vernichtend zu wirken. Möglicherweise beruht die langsamere Einwirkung der Monoverbindung im Vergleich zu der der entsprechenden Di-Säure auf einer grösseren Resistenz, die die Monophenylarsinsäure oxydirenden und reducirenden Einflüssen im thierischen Körper entgegenzusetzen im Stande ist.

3. Bei beiden Säuren, wie auch bei der Kakodylsäure entsprechen die post mortem erhaltenen Befunde denen, die wir nach sonstigen Arsenvergiftungen zu finden gewohnt sind.

Die Versuche mit den Phenylverbindungen des Arsens sind im Chemischen Laboratorium des Polytechnicums zu Karlsruhe, die mit der Kakodylsäure im Pharmakologischen Institut der Universität Bonn ausgeführt.

Bonn, März 1879.
